

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Untersuchungen zur Frage einer "Runt Disease" nach
Austauschtransfusionen bei Frühgeborenen und
Transfusionen an Foeten in utero.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dora Louise Gentner aus Olten (Schweiz)

1969

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)

Direktor: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Untersuchungen zur Frage einer "Runt Disease" nach
Austauschtransfusionen bei Frühgeborenen und
Transfusionen an Foeten in utero.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dora Louise Gentner aus Olten (Schweiz)

Dekan : Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n
Referent : Professor Dr. med. Leonore B a l l o w i t z
Korreferent : Professor Dr.med.
Adalbert L o e s c h k e

gedruckt mit Genehmigung der Freien Universität Berlin



promoviert am: 11.3.1969

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	1
Einleitung	2
Genese und Klinik der Runt Disease	6
Die immunologische Situation bei Austauschtransfusionen und Transfusionen an Foeten in utero	11
Eigene Untersuchungen	13
Ergebnisse	19
Diskussion	24
Literaturverzeichnis	33

Tabellen

Tabelle 1	15
Tabelle 2	18

Anhang

Abb. 1-8	
--------------------	--



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0024

Z u s a m m e n f a s s u n g

Eine Runt Disease kann beobachtet werden, wenn einem immunologisch unreifen Tier vitale homologe Lymphozyten in genügend hoher Dosis injiziert werden, wobei die Fremdzellen sich in dem Wirtstiere ansiedeln und eine immunologische Aktivität gegen Zellantigene des Wirtes entwickeln. Analog den Tierversuchen könnte bei menschlichen Frühgeborenen, die eine Austauschtransfusion und damit vitale Lymphozyten erhalten, die Gefahr des Entstehens einer Runt Disease bestehen und ebenso nach Transfusionen an Foeten in utero. Um diesem Problem nachzugehen, habe ich bei 98 Frühgeborenen, die eine Austauschtransfusion erhalten hatten, und bei zwei in utero transfundierten Kindern nach Symptomen gefahndet, die den Verdacht einer chronischen Runt Disease rechtfertigen. Als Kontrolle dienten 89 etwa gleich schwere Frühgeborene ohne Transfusionen. Ich konnte bei den transfundierten Kindern weder ein verzögertes Wachstum noch Veränderungen im Blutbild finden. Bei der Diskussion der Ergebnisse werden die Befunde anderer Autoren meinen Beobachtungen gegenübergestellt. Ferner wird die Frage erörtert, ob vielleicht beim Foeten durch materno-foetale Passage von Lymphozyten Schädigungen im Sinne einer Runt Disease auftreten können.

Einleitung

Wenn lebende Zellen oder Gewebe von einem Tier auf ein anderes derselben Spezies transplantiert werden, können sie gewöhnlich nicht überleben, sondern werden nach einigen Tagen oder Wochen verworfen.

Man unterscheidet syngene, früher autologe oder isologe Transplantate, allogene, früher homologe Transplantate und xenogene, früher heterologe Transplantate. Syngene Transplantate stammen von einem genetisch identischen Individuum : monozygote Zwillinge oder Tiere gleichen Geschlechts aus einem Inzuchtstamm. Derartige Transplantate werden im Gegensatz zu den anderen erwähnten Formen unter normalen Bedingungen vom Wirtstier toleriert. Bei einer allogenen Transplantation stammt das Transplantat von einem genetisch differenten Spender der gleichen Spezies. Xenogene Transplantate stammen von Tieren einer anderen Spezies.

Hier interessieren die Allo- oder Homotransplantate. Die sogenannte Homograft Reaktion des Empfängers eines solchen Transplantates ist eine verzögerte immunallergische Reaktion (MIESCHER und VORLAENDER). Nach anfänglich guter Durchblutung wird das Gewebe bei Wirbeltieren in der Regel nach 1-2 Wochen, beim Menschen nach 2-3 Wochen nekrotisch und abgestoßen. Ein zweites gleichartiges Transplantat wird beschleunigt verworfen

(MEDAWAR 1944). Zelluläre Elemente, nämlich die Lymphozyten, spielen bei der Homograft Reaktion eine wesentliche Rolle. Außer einer massiven Einwanderung von Lymphozyten in das Transplantationsgebiet wird auch eine Schwellung, zuerst der regionalen Lymphknoten, später des gesamten lymphatischen Systems, einschließlich Milz und Leber, beobachtet. (ANDRÉ et al., FOWLER). Welche Mechanismen schließlich zur Abstoßung des Transplantates führen, ist noch umstritten, wahrscheinlich sind die Lymphozyten Träger zellständiger Antikörper (NAJARIAN und FELDMAN).

Die genetischen Grundlagen, die für die Gewebsunverträglichkeit zwischen zwei Individuen verantwortlich sind, wurden besonders intensiv an Inzuchtstämmen von Mäusen studiert. Man fand zahlreiche Antigene, wobei die einzelnen Antigene von sehr unterschiedlicher Stärke sind. (s. u. a. SNELL)

Die Transplantationstoleranz eines Wirtes gegenüber den Zellen eines bestimmten, genetisch differenten Tieres kann außerordentlich verschiedengradig sein, ein Maß für die Toleranz ist die Überlebenszeit eines Hauttransplantates dieses Tieres : Von hochgradiger Toleranz wird gesprochen, wenn das Transplantat 5 Wochen oder länger überlebt (BILLINGHAM et al. 1956).

Einige Ursachen für eine solche Transplantationstoleranz seien hier angeführt :

1. Von F₁ Hybriden werden Transplantate, die von einem elterlichen Inzuchtstamm kommen, reaktionslos vertragen. Solche Transplantate wirken nämlich auf den Empfänger nicht antigen.

2. Durch eine Thymektomie bei neugeborenen Tieren wird der normale Aufbau des lymphatischen Systems verhindert (MILLER und DUKOR). Bei diesen Tieren ist die Fähigkeit, Homotransplantate abzustößen, stark beeinträchtigt, wahrscheinlich infolge von Störungen der Lymphopoëse.
3. Eine Transplantationstoleranz ist während der frühen Embryonalzeit natürlicherweise noch vorhanden, da die immunologischen Abwehrkräfte erst langsam aufgebaut werden. Es wurde beobachtet, daß während der Embryonalzeit eine Gewebetoleranz einem bestimmten Tier oder einem Inzuchtstamm derselben Spezies gegenüber "induziert" werden kann, wenn man dem Embryo eine genügend hohe Anzahl von lebenden fremden Zellen transplantiert (BILLINGHAM et al. 1953). Bei dizygoten Rinderzwillingen kommt ein solcher Chimärismus natürlicherweise vor, da diese Tiere in utero einen gemeinsamen Blutkreislauf - eine Plazenta synchorialis - haben (BILLINGHAM et al. 1952). Es werden also von dizygoten Rinderzwillingen auch während des späteren Lebens die Hauttransplantate von Zwillingspartnern reaktionslos getragen. Die Embryonal- z.T. auch post-Embryonalzeit, in der man eine solche Toleranz verhältnismäßig leicht erzeugen kann, wird als "tolerance responsive period" bezeichnet. Man findet hinsichtlich der empfänglichen Periode große Unterschiede bei verschiedenen Tierarten (Übersichten bei MIESCHER und VORLAENDER). Innerhalb einer Spezies ist das Alter, bis zu dem Toleranzinduktion möglich ist, nicht streng festgelegt,

sondern kann bei Erhöhung der injizierten Zelldosis oder bei genetischer Verwandtschaft noch verlängert sein.

(BILLINGHAM et al. 1960, BILLINGHAM und SILVERS 1961).

Es wird sogar von Versuchen berichtet, bei denen erwachsene Tiere durch Injektion extrem hoher Dosen tolerant gemacht werden konnten (HOWARD und MICHIE).

Genese und Klinik der Runt Disease

BILLINGHAM und BRENT (1957) gelang es in Tierversuchen mit neugeborenen Mäusen, bei denen nur eine schwache immunologische Reaktionsfähigkeit vorhanden ist, durch mehrmalige Injektion von Milzzellen aus einem bestimmten, genetisch differenten Inzuchtstamm, eine Toleranz gegenüber den Transplantaten dieses Inzuchtstammes zu erreichen. Dabei beobachteten sie bei den Empfängern eine Krankheit - sie wurde "runt disease"[†]) genannt - an welcher ein großer Teil der Tiere zugrunde ging. Es wurden daraufhin umfangreiche Tierversuche mit Ratten, Kaninchen und auch Hühnern vorgenommen. Diese Versuche bestätigten die früheren Beobachtungen (SIMONSEN 1957 und SIMONSEN et al. 1959, BILLINGHAM 1958, BILLINGHAM et al. 1960, BILLINGHAM und SILVERS 1961, OLINER et al., SINCOVICS et al., PAYNE et al. Übersichten bei SIMONSEN 1962, NISBET et al. und bei HASEK et al.). Als Erster erkannte SIMONSEN 1957, wie das Zustandekommen einer so schweren Krankheit zu erklären ist :

Die Runt Disease entsteht durch eine "graft versus host reaction" (abgekürzt G.v.H. Reaktion), zu deutsch also eine Reaktion des Transplantates gegen den Wirt. Da der Empfänger seiner immunologischen Unreife wegen nicht gegen die injizierten,

[†]) runt = Zwerg, Minderwüchsiger

genetisch differenten Zellen reagieren kann, werden die Spenderzellen ihrerseits durch die Transplantationsantigene des Wirtes stimuliert und immunologisch aktiv. Die Reaktionen, die zwischen einem aktivierten Lymphozyten und einer sog. Target Zelle (einer Wirtszelle) ablaufen, wurden u.a. in vitro beobachtet (SINCOVICS et al.). Es gehen hierbei wahrscheinlich beide Zellarten zugrunde, die attackierenden wie die attackierten. Der kleine Lymphozyt wird höchstwahrscheinlich durch zytophile Antikörper zu solchen Reaktionen befähigt. (NAJARIAN und FELDMAN).

Die Beobachtungen zeigen, daß das Auftreten einer Runt Disease von folgenden Faktoren abhängt :

- a) Dem Alter des Empfängers. Bei den einzelnen Spezies werden große Unterschiede hinsichtlich der empfänglichen Periode ("tolerance responsive period") des Wirtstieres beobachtet, bei der Maus reicht sie sogar bis zu einigen Tagen nach der Geburt.
- b) Der Anzahl der injizierten lebenden Lymphozyten. Die angegebenen Zahlen schwanken sehr stark je nach dem Alter des Empfängers, innerhalb einer Spezies auch je nach der Stammkombination.
- c) Der Stärke der vom Spender differenten Transplantationsantigene des Empfängers (oder des antigenen Stimulus, den der Empfänger auf den Spender ausübt). Man hatte demzufolge unterschiedliche Ergebnisse innerhalb einer Spezies bei unterschiedlichen Inzuchtstamm-Kombinationen. Die sog. F_1 Hybridenkrankheit entsteht z.B. bei F_1 Hybriden, wenn sie

Transplantate von einem elterlichen Stamm erhalten. Es reagieren dann die Lymphozyten des elterlichen Transplantates gegen die - von den seinen differenten - Transplantationsantigene des F_1 Hybriden, während der F_1 hybride Wirt keine immunologische Reaktion aufbaut, da die elterlichen Antigene für ihn nicht "fremd" sind.

- d) Dem Geschlecht. Männliche Tiere sind anfälliger (BAHNER und DERSJANT), wahrscheinlich weil sie später immunologisch reifen. Besonders auffallend ist der Unterschied beim Hamster, bei der Maus ist er weniger stark.

In den bisher veröffentlichten Arbeiten werden die Symptome der Runt Disease, wie sie bei Mäusen, Ratten, Keninchen, in einem Experiment auch bei Hühnern beobachtet wurden, etwa wie folgt beschrieben (BILLINGHAM et al. 1960, BILLINGHAM und SILVERS 1961, COHEN et al. 1963, OLINER et al., BILLINGHAM 1958, PAYNE et al., SIMONSEN et al. 1959, Übersicht SIMONSEN 1962, RUSSELL) :

Ein Wachstumsstillstand, bei starkem Befall sogar ein Gewichtsverlust von 10% - 35% kann evtl. schon am 5. Tag nach einer Injektion von lebenden Lymphozyten eintreten. Die Angaben über die Inkubationszeit sind nicht einheitlich; OLINER beobachtete, daß es noch 100 Tage nach der letzten Injektion zu einer Erkrankung kommen kann. Bei der leichten Form der Runt Disease kann der Wachstumsstillstand das einzige Symptom bleiben. Bei der akuten und bei der chronischen Form kommt es ein paar Tage nach diesen Prodromalerscheinungen zu einem akuten Ausbruch der

Krankheit mit immer stärker werdenden allgemeinen Gedeihstörungen, einer zunehmenden Lethargie und einer therapieresistenten Diarrhoe. Man kann sowohl Ödeme als auch einen Elastizitätsverlust der Haut beobachten, wodurch die charakteristische gekrümmte Haltung entsteht. Das Fell wächst langsamer und verliert seinen Glanz, es entwickeln sich wund Stellen an Mund und After. NISBET beobachtet bei einigen Tieren außerdem ein Hauterythem am ganzen Körper. Bei der akuten Runt Disease sterben die Tiere schon nach einigen Tagen, bei der chronisch verlaufenden Form können sie wochenlang dahinsiechen, bevor sie sterben. Bei leicht verlaufenden Formen ist eine Genesung möglich.

Pathologisch-anatomisch finden sich vor allem Veränderungen an den lymphatischen Organen und an der Leber. Nach anfänglicher Schwellung von Lymphknoten, Milz und Leber kommt es zu einer Involution dieser Organe. Man findet eine atrophische Thymusdrüse, Milz, Leber und Lymphknoten mit Nekrosen, Retikulumzellfoci und Plasmazellensammlungen in diesen Organen (SIMONSEN, PAYNE et al.). Panzytopenie und Knochenmarkaplasie werden beim Kaninchen und beim Huhn beschrieben (SIMONSEN 1962), Anämie und Hypoplasie der roten Zellen im Knochenmark bei der Ratte (BILLINGHAM et al. 1962). Außerdem tritt bei der Maus eine Thrombozytopenie auf (OLINER et al.).

Eine morphologisch sehr ähnliche Erkrankung beim Tier ist die Wasting Disease, die im Anschluß an eine Thymektomie beim neugeborenen Tier auftritt. Auch hier beobachtet man

eine Wachstumsheimmung, eine Lethargie, therapieresistente Durchfälle, ein struppiges Fell und eine zusammengekauerte Haltung, außerdem pertussoiden Husten und ein morbilliformes Exanthem. Die Tiere sterben 1-2 Wochen nach Ausbruch der Krankheit. Eine Atrophie der lymphatischen Gewebe und eine hochgradige Lymphopenie mit sehr niedrigen Gammaglobulinwerten sind weitere Merkmale der Wasting Disease.

Bei der Wasting Disease wie bei der Runt Disease liegen schwere Defekte im lymphatischen System vor, die wahrscheinlich die Hauptursache der Erkrankung darstellen. Nach den Ergebnissen neuester Forschungen wird während der Entwicklungszeit die Lymphopoëse von der Thymusdrüse aus gesteuert, sodaß Defekte der Thymusdrüse, wie sie u.a. durch eine G.v.H. Reaktion entstehen, schwere Störungen der Lymphopoëse nach sich ziehen.

Die immunologische Situation bei
Austauschtransfusionen und Trans-
fusionen an Foeten in utero

Bei Neugeborenen und Frühgeborenen, die einen erhöhten Bilirubinspiegel aufweisen, wird in der Regel eine Austauschtransfusion vorgenommen, wenn der Bilirubinspiegel 18 - 20 mg% erreicht. Für die Transfusion wird bevorzugt heparinisiertes Frischblut verwendet, das native Lymphozyten enthält. Um die pränatale Sterblichkeit des Morbus haemolyticus bei Rh-Unverträglichkeit herabzusetzen, werden ferner in besonderen Fällen Transfusionen beim Foeten in utero durchgeführt. Auch hierbei werden Lymphozyten mit übertragen. So können Situationen entstehen, die - entsprechend den oben zitierten Beobachtungen an Tieren - das Auftreten einer Runt Disease möglich erscheinen lassen.

Es gilt zu klären, ob beim menschlichen Foeten oder frühgeborenen Kinde durch die Übertragung von immunologisch kompetenten Blutzellen G.v.H. Reaktionen ausgelöst werden. Folgende Einzelfragen wären zu erörtern :

1. Der Grad der Antigenität zwischen Spender und Empfänger.

Da die Forschungen über die Histokompatibilitätsantigene des Menschen gerade erst in Angriff genommen sind, lassen sich zur Zeit noch keine sicheren Aussagen über die Stärke des antigenen Stimulus, den der Empfänger auf den Spender ausübt, machen. Dieser Punkt wird daher in der späteren Diskussion nicht weiter aufgenommen.

2. Die Menge der bei Austauschtransfusionen übertragenen kleinen Lymphozyten. Experimentelle Bestimmungen über die Zahl der bei Austauschtransfusionen übertragenen Leukozyten sind nicht bekannt. Rein rechnerisch kommt man zu dem Ergebnis, daß die Zahl der übertragenen Zellen etwa in der gleichen Größenordnung liegt wie bei den Versuchen mit neugeborenen Tieren (BALLOWITZ).

3. Die immunologische Reife zum Zeitpunkt der Geburt. Aus Tierversuchen geht hervor, daß sie bei verschiedenen Spezies sehr unterschiedlich ist. Die Ergebnisse aus Arbeiten, in denen Mäuse, Ratten, Kaninchen und Hamster als Versuchstiere dienten, können nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden. Beim neugeborenen und besonders beim frühgeborenen Kind ist die immunologische Aktivität bekanntlich geringer als beim Erwachsenen. Die Frage, ob es beim Menschen eine "tolerance responsive period", analog den Beobachtungen bei Versuchstieren gibt, und wie sie zu begrenzen ist, soll ebenso wie die Frage 2 am Schluß diskutiert werden.

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Daß Erkrankungen, die der akuten Runt Disease beim Tier entsprechen, bei Frühgeborenen nach einem Blutaustausch mit einer Latenzzeit von 7-100 Tagen auftreten, ist nach den weltweiten Erfahrungen mit Austauschtransfusionen von vornherein sehr unwahrscheinlich. In meinen Untersuchungen wollte ich deshalb nach Veränderungen fahnden, die der chronisch verlaufenden Form der Runt Disease beim Tier entsprechen. Ich habe vorwiegend nach möglichen Wachstumsstörungen und nach Anomalien des Blutbildes gesucht.

98 Kinder, deren Geburtsgewicht unter 2.500 g lag, konnten für die Untersuchungen herangezogen werden. Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe I umfaßte alle Kinder, deren Geburtsgewicht zwischen 1.000 g und 1.600 g lag. Das Geburtsgewicht der Kinder der Gruppe II lag zwischen 1.601 g und 2.000 g, das der Gruppe III zwischen 2.001 g und 2.500 g. Bei allen Kindern war wegen einer Hyperbilirubinämie, die nicht durch eine Rh-Unverträglichkeit verursacht war, eine, selten zwei oder drei Austauschtransfusionen vorgenommen worden. Als Kontrolle dienten weitere 89 Kinder, wieder mit einem Geburtsgewicht unter 2.500 g, die keine Austauschtransfusion bekommen hatten, aber ebenfalls

eine Hyperbilirubinämie, wenn auch etwas geringeren Grades, aufwiesen. Sämtliche Kinder sind in den Jahren 1961 bis 1964 geboren worden. Ergänzend wurden 2 Kinder beurteilt, die noch als Foeten wegen einer schweren Rh-Unverträglichkeit eine Transfusion intraperitoneal erhalten hatten.

Anhand der Krankenblätter wurde die Gewichtszunahme in den ersten Wochen nach der Geburt bei 98 Kindern, die eine Austauschtransfusion erhalten hatten, und bei 85 Kontrollen verfolgt. Am 25., 50. und 75. Tag nach der Geburt wurde die eingetretene Gewichtszunahme registriert und die durchschnittliche Zunahme pro Tag errechnet.

Um besser vergleichbare Werte zu erhalten, wurde bei der Berechnung der Gewichtszunahme je Tag nicht vom Geburtsgewicht ausgegangen, sondern von dem durch die initiale Gewichtsabnahme erreichten niedrigsten Wert. Auf den Abbildungen 1a und b, 2a und b, 3a und b sind die in den drei Gruppen und den Kontrollen gewonnenen Ergebnisse aufgetragen.

Aus sämtlichen Werten wurde dann das arithmetische Mittel gebildet. Die Summe der Abweichungsquadrate wurde gebildet. Sie ist durch folgende Größe gegeben :

$$h = \sum_{i=1}^n \left| y - \bar{y} \right|^2$$

Der mittlere quadratische Fehler des Mittelwertes ergibt sich aus :

$$\sqrt{\frac{h}{n(n-1)}}$$

Die Konfidenz dieser Aussage ist 67%.

In der Tabelle 1 werden Mittelwert und mittlerer quadratischer Fehler zusammengestellt.

T a b e l l e 1 Zusammenstellung der Mittelwerte des Gewichtszuwachses und der mittleren quadratischen Fehler.

			Zunahme in g/Tag		am
			1. - 25. Lebenstag	1. - 50. Lebenstag	1. - 75. Lebenstag
I	mit AT ⁺)		16 (± 1,4)	17 (± 1,0)	20 (± 0,7)
	ohne AT		13 (± 1,2)	16 (± 1,0)	19 (± 0,9)
II	mit AT		18 (± 1,0)	21 (± 0,9)	18 (± 1,0)
	ohne AT		16 (± 0,9)	20 (± 0,7)	20 (± 1,1)
III	mit AT		23 (± 1,3)	23 (± 1,5)	-----
	ohne AT		22 (± 1,4)	21 (± 1,2)	-----

) AT = Austauschtransfusionen

Als die gleichen Kinder zwischen 1/2 und 4 Jahre alt waren, wurden nochmals Längen- und Gewichtsmessungen vorgenommen. Die Kinder mit den niedrigsten Geburtsgewichten (1.000 g bis 1.600 g) wurden einbestellt, u.s. wurden Länge und Gewicht bestimmt. (Abb. 4a und 4b). Leider folgten nicht alle Eltern der Aufforderung zur Nachuntersuchung. Die Werte von Länge und Gewicht der Kinder aus der 2. und 3. Gruppe (Geburtsgewicht 1.600 g - 2.500 g) stammen aus Angaben der Eltern, leider wurden auch hier nicht alle Anfragen beantwortet. Die Mädchen und Knaben wurden wegen der leichten Unterschiede in Längen- und Gewichtsentwicklung der Geschlechter getrennt behandelt (Abb. 5a - 6b). Die Messungen durch die Eltern sind sicher ungenauer als die von mir selbst durchgeführten, die Werte streuen deshalb auch stärker als in Abb. 4a und 4b.

Von den Kindern mit dem Geburtsgewicht 1.000 g - 1.600 g wurden außerdem die Hämoglobinwerte und die Lymphozytenzahlen, die in den Krankenblättern angegeben waren, zusammengestellt und verglichen mit den Werten der entsprechenden Kontrollkinder (Abb. 7a und 7b).

Dabei wurden diejenigen Hämoglobinwerte verwendet, die zwischen dem 50. und dem 80. Lebenstag gemessen wurden. Wenn in dieser Zeitspanne zwei Werte eingetragen waren, wurden Mittelwerte errechnet. Die Lymphozytenwerte der Abb. 7a und 7b stammen aus der Zeit zwischen dem 20. und dem 100. Lebenstage. Wenn das Blutbild in dieser Zeitspanne zweimal abgenommen war, wurden beide Werte verwendet.

Auch bei den Nachuntersuchungen im Frühjahr 1965 wurden von mir Differentialblutbilder der Kinder dieser Geburtsge-
wichtsgruppe angefertigt. Die Kinder mit Austauschtransfu-
sionen waren zu der Zeit zwischen 4 Monate und 3 1/2 Jahre
alt, die Kontrollkinder zwischen 9 Monaten und 3 Jahren.
In Abb. 8 sind die von mir bestimmten Lymphozytenzahlen
dargestellt.

Zwei Kinder erhielten im Jahre 1966 noch in utero intraperi-
toneale Transfusionen wegen einer schweren Anämie, die durch
Rh-Unverträglichkeit verursacht war.

Das Kind Heike H. erhielt 23 Tage vor der Geburt eine Trans-
fusion von 120 ml Frischblut. Das Geburtsgewicht betrug
2.200 g.

Das Kind Matthias M. erhielt 2 und 4 Wochen vor der Geburt
entsprechende Transfusionen. Sein Geburtsgewicht betrug
3.000 g. Nach der Geburt wurde festgestellt, daß etwa 50%
seiner zirkulierenden Erythrozyten vom Spender stammten.
Die hier interessierenden Werte für Hämoglobin, Lymphozyten
sowie der Gewichtszuwachs sind in der Tabelle 2 zusammenge-
faßt.

Vermerke über Erythrodermien oder Diarrhoen konnte ich bei
keinem der insgesamt 100 aufgeführten Kinder finden.

T a b e l l e 2

Hämoglobin, Leukozytenwerte und Gewichts-
entwicklung der zwei Kinder, die schon in
utero eine Transfusion bekommen haben.

Patient	Alter	Hb in g%	Leukoz./mm ³	Lymphoz./mm ³	Bemerkungen
Heike H.	10 Tage	12.4	12.000	3.600	5x AT ⁺) nach der Geburt, insgesamt 2,7 l.
	23 Tage	9.4	7.200	3.700	
	47 Tage	9.5	7.400	4.100	
Matthias M.	39 Tage	12.0	6.200	1.800	2x AT ⁺) nach der Geburt, insgesamt 1,7
	42 Tage	14.8	7.000	4.900	

	Alter	Gewicht in g	Gewichtszu- nahme/Tag in g	
Heike H.	Geburt	2.200	-----	
	4 Tage	1.920		tiefstes Gew
	28 Tage	2.200	20	
	50 Tage	2.800	19	
Matthias M.	Geburt	3.000	-----	
	8 Tage	2.500		tiefstes Gew
	30 Tage	3.000	22	
	45 Tage	3.300	22	

⁺) AT = Austauschtransfusionen

E r g e b n i s s e

Aus den Abb. 1a und 1b bis 3a und 3b und der dazugehörigen Tabelle 1 ist zu ersehen, daß in den ersten Lebenswochen eine verminderte Gewichtszunahme bei den Kindern mit Austauschtransfusionen nicht festgestellt werden kann. In allen drei Gewichtsgruppen wiesen im Gegenteil die Kontrollkinder durchschnittlich einen etwas geringeren Gewichtszuwachs auf, in Gruppe I und II läßt sich sogar am 25. Lebenstag ein signifikanter Unterschied feststellen, wobei die Kinder mit Austauschtransfusionen eine bessere Gewichtszunahme aufweisen als die Kontrollkinder. Es ist in diesem Zusammenhang nicht von Belang, welche Faktoren dieses Ergebnis verursacht haben könnten, und es wird daher nicht weiter darauf eingegangen.

In den Gruppen mit tieferen Geburtsgewichten war die Gewichtszunahme je Tag geringer. Dies ist auf die bekannte Tatsache zurückzuführen, daß die Gewichtszuwachskurve in den ersten Wochen umso flacher verläuft, je unreifer ein Frühgeborenes ist. In einzelnen Gruppen der Abb. 1a, b-3a, b treten Einziehungen auf, die aber durch Errechnen des mittleren quadratischen Fehlers eines einzelnen Meßwertes (entsprechend $\sqrt{\frac{h}{n-1}}$) hinwegdiskutiert werden können, also nicht signifikant sind.

Aus der Abb. 4a, b (Entwicklung der Kinder aus Gruppe I in den ersten Lebensjahren) ist zu ersehen, daß im Alter von 1-4 Jahren ein Unterschied in der Gewichts- und Längenentwicklung zwischen den transfundierten und den Kontrollkindern nicht besteht.

Auch bei dem noch umfangreicheren Material, das von Kindern aus der II. und III. Gruppe vorliegt, ergibt sich kein Zurückbleiben der Kinder mit Austauschtransfusionen gegenüber den Kontrollkindern. Die zum Vergleich herangezogenen Kurven der Sollwerte für Reifgeborene mit den Perzentilen wurden nach umfangreichen Messungen an Normalgeborenen in USA angefertigt (STUART et al. 1950) (Abb. 5 und 6). Die Perzentilen sind so zu verstehen, daß 80% innerhalb der Begrenzungen liegen sollen, 10% können darüber und 10% können darunter liegen. Vergleichsweise habe ich daneben neuere Meßwerte von Baseler Kindern (HEIMENDINGER 1958 und 1964) herangezogen. Leider liegen dieser Arbeit genügend umfangreiche Messungen nur bei älteren Kindern nach dem 2. Lebensjahre zugrunde, sodaß sie im Einzelnen nicht verwendet werden konnten. Immerhin ließ ein Vergleich der Sollwerte aus Boston und Basel in den korrespondierenden Altersklassen keine großen Abweichungen erkennen.

Die Zahl der Meßwerte, die in den Abb. 4 bis 6 unter P_{10} liegen, werden hier nochmals zusammengestellt. Es sind

		für Länge	für Gewicht
1 der Gruppe I	mit AT ⁺)	2 von 13	1 von 13
	ohne AT	2 von 8	1 von 8
1 den Gruppen II u. III	mit AT	10 von 47	9 von 47
	ohne AT	7 von 36	8 von 36

Bei den Gruppen II und III liegen sowohl bei den transfundierten als auch bei den Kontrollkindern 20% bis 25% der Werte unter P_{10} .

Bei der Gruppe I sind es weniger, was wahrscheinlich auf die größere Genauigkeit der Messungen zurückzuführen ist (s.o.). Auch hier muß die oben erwähnte Tatsache berücksichtigt werden, daß frühgeborene Kinder in der Längen- und Gewichtsentwicklung zurückbleiben im Vergleich zu Reifgeborenen, für die die Normalwerte ermittelt wurden.

In Abb. 7a liegen sämtliche Hämoglobinwerte, sowohl die der transfundierten Kinder als auch die der nicht transfundierten Kinder unter dem Mittelwert für Reifgeborene, es liegen jedoch keine Werte unter dem unteren Limit für Reifgeborene. Hier kommt die bekannte Anämiebereitschaft der Frühgeborenen zum Ausdruck.

⁺) AT = Austauschtransfusionen

Folgende Mittelwerte konnten für die Hb-Werte zwischen dem 50. und 90. Lebenstag errechnet werden :

	durchschnittliches Alter in Tagen	Hb in g% Mittelwert
mit AT ⁺)	70	9,7 ± 0,35
ohne AT	77	10,0 ± 0,22

Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen läßt sich nicht feststellen.

Das Ergebnis setzt in Erstaunen, da man annehmen würde, daß 50 - 80 Tage nach der Transfusion die Spendererythrozyten, die bekanntlich eine etwas verkürzte Lebensdauer haben, nur noch in reduzierter Menge im Blut kreisen und somit die transfundierten Kinder einen Nachteil gegenüber den Kontrollkindern aufweisen könnten.

Aus Abb. 8 läßt sich wegen der geringen Anzahl der Werte natürlich nur eine grobe Orientierung gewinnen. Folgende Mittelwerte können verglichen werden :

	Mittelwerte		
	Lymphoz./mm ³	Alter	Anzahl
mit AT ⁺)	4.200	2 1/12	14
ohne AT	5.400	1 11/12	8

⁺) AT = Austauschtransfusionen

Von einer relativen Lymphopenie der transfundierten Kinder gegenüber den Kontrollkindern kann man nicht sprechen. Die Unterschiede sind unter Berücksichtigung der starken Streuungen relativ gering.

Die Hämoglobin- und Lymphozytenwerte (Tabelle 2) der beiden Kinder, die schon in utero eine Transfusion bekommen hatten, differieren nicht von denen der übrigen untersuchten Kinder. Auch in der Gewichtszunahme ist kein merklicher Unterschied vorhanden.

Um einen besseren Vergleich zu den vorhergehenden Untersuchungen ziehen zu können, kann rechnerisch etwa bestimmt werden, welches Gewicht die Kinder, die schon in utero transfundiert wurden, zum Zeitpunkt der Transfusion hatten. Tabellen über die Gewichtsentwicklung von Foeten zufolge (Documenta Geigy) hatte zum Zeitpunkt der Transfusion das Kind

Heike H. ein Gewicht von 1.500 g - 1.600 g

Matthias M. ein Gewicht von 1.600 g - 1.700 g

bei der ersten Transfusion.

D i s k u s s i o n

Die Gefahr einer chronischen oder akuten Runt Disease besteht, wenn genetisch differente, vitale, vermehrungsfähige Lymphozyten in einen immunologisch unreifen Wirt gelangen und sich dort ansiedeln und immunologisch aktiv werden können. Eine solche Situation ist vielleicht durch Austauschtransfusionen bei Frühgeborenen gegeben.

In meinen Untersuchungen an Frühgeborenen, deren Geburtsgewichte zwischen 1.000 g und 2.500 g lagen, und die kurz nach der Geburt eine oder mehrere Austauschtransfusionen erhalten hatten, sowie an 2 weiteren Kindern denen in utero eine Bluttransfusion gegeben wurde, konnte ich keinerlei Symptome finden, die auf eine chronische oder gar akute Runt Disease hingewiesen hätten.

Nach den eingangs besprochenen Voraussetzungen für eine Runt Disease stellt sich zunächst die Frage, wie viele Lymphozyten man beim menschlichen Frühgeborenen oder Foeten etwa benötigen würde, wenn man annimmt, daß er sich noch in der "tolerance responsive period" befindet. Bei 1 g schweren neugeborenen Mäusen genügen im Allgemeinen 50.000 - 100.000 Milzzellen, bei speziellen Stamm Kombinationen kann sich die benötigte Menge auf 2 Millionen erhöhen (RUSSELL). Bei einem 2.000 g schweren Frühgeborenen

würden demnach 100 - 200 Millionen Milzzellen, d.h. weniger als 100 - 200 Millionen Lymphozyten ausreichen. Bei den von wir beschriebenen Kindern wurde für die Austauschtransfusion heparinisiertes Frischblut verwendet.

In 100 ml Spenderblut befinden sich mindestens 100 Millionen Lymphozyten. OEHME rechnet damit, daß bei 2.000 g schweren Frühgeborenen während einer AT etwa 250 Millionen Lymphozyten übertragen werden. Er berücksichtigt dabei wohl überwiegend nur das direkt ersetzte Blutvolumen. Da das für eine Austauschtransfusion gewählte Spenderblutvolumen dem 2-3-fachen der zirkulierenden kindlichen Blutmenge entspricht, könnte sich diese Zahl noch etwa verdoppeln, falls die transfundierten Lymphozyten während des Eingriffs im RES oder der Lunge des Kindes abgefangen werden.

Die theoretische Gefahr einer Runt Disease - hervorgerufen durch immunologische Reaktionen fremder Lymphozyten im immunologisch unreifen Wirt - ist eigentlich schon während einer physiologischen Schwangerschaft gegeben, wenn man postuliert, daß mütterliche Lymphozyten in den Foet gelangen.

Der Beweis, daß mindestens während der Geburt mütterliche Lymphozyten in den Foet gelangen, ist durch den Nachweis markierter mütterlicher Lymphozyten im neugeborenen Kind gelungen (DESAI und CREGER). Vielleicht ist aber zu diesem Zeitpunkt beim Menschen eine Schädigung durch die fremden Lymphozyten nicht mehr so sehr zu befürchten.

Man muß jedoch diskutieren, ob nicht schon früher ein solcher Übertritt stattfinden kann (BRENT 1967) :

Die Zellen des Trophoblasten, die foetalen Ursprungs sind, sind bei der hämochorialen Plazentation, wie sie beim Menschen und bei den meisten Nagetieren gefunden wird, direkt den mütterlichen Zellen ausgesetzt. Ein Übertritt von mütterlichen Lymphozyten in den Foet bzw. von foetalen in die Mutter erscheint daher von vornherein möglich, entweder per diapedin - der Lymphozyt besitzt ja eine aktive Beweglichkeit - oder per rhexin bei Mikrotraumen.

Trotzdem konnte eine Sensibilisierung der Muttertiere gegen die Transplantationsantigene des Foetus - gemessen an der Überlebenszeit von Hauttransplantaten - während einer physiologischen Schwangerschaft in Tierversuchen mit Nagetieren nicht festgestellt werden (LANMAN). Es scheint so, daß eine größere Anzahl von Lymphozyten tatsächlich erst unter der Geburt die Plazentarschranke durchbrechen. Möglicherweise verhindert der Natabuch'sche Fibrinoidstreifen eine Homograft Reaktion der Mutter gegen den Foet, indem er ein immunologisches "no - man's - land" (KIRBY et al. Übersichten bei BRENT 1967, ZIMMER et al.) darstellt, auch scheint er in der Regel eine Barriere für die Lymphozyten zu bilden. Aus der Literatur ist bekannt, daß in der Backentasche des Hamsters ähnliche Schranken die Abstoßung eines Homotransplantates verhindern.

Von KADOWAKI und Mitarbeitern wurde das letal endende Krankheitsbild eines ein Monat alten männlichen Säuglings beschrieben, bei dem sich 40% genetisch weibliche Lymphozyten,

die von der Mutter stammen mußten, im peripheren Blut fanden. In diesem Fall muß diskutiert werden, ob die mütterlichen Zellen sehr frühzeitig, - früher als es dem Entwicklungsgrad der von mir untersuchten Kinder entspricht - in die Frucht gelangt sind, oder ob der XX/XY Leukozyten Chimärismus des männlichen Neugeborenen durch eine primäre Thymus Dysplasie (auch Thymus Alymphoplasie oder Agammaglobulinaemie genannt) begünstigt wurde.

Bei Schwächung der immunologischen Abwehrkräfte, wie sie bei der Thymusdysplasie vorhanden ist, kommt eine Toleranz gegen homologe Lymphozyten und damit eine G.v.H. Reaktion dieser Zellen viel leichter zustande als bei gesunden Reif- oder Frühgeborenen. Wie eingangs besprochen, ist eine Differentialdiagnose zwischen einer primären Thymusdysplasie und einer akuten Runt Disease außerordentlich schwierig, besonders, wenn sich beide Krankheitsbilder überlagern. Die morphologischen und die pathologisch-anatomischen Befunde sind sehr ähnlich, da es auch bei der Runt Disease schon bald zu einer Atrophie des Thymus kommt, vielleicht durch immunologische Reaktionen zwischen den Spenderlymphozyten und den Thymuszellen des Wirtes. Von einem bestimmten Stadium an kann eine gleichartige Pathogenese beider Erkrankungen angenommen werden, deren Ursache ein beim neugeborenen Tier und Menschen fatales Fehlen der Thymuszellen ist.

Die Frage, ob das menschliche Frühgeborene oder der Foet sich noch in der "tolerance responsive period" befindet, soll anhand meiner Ergebnisse und einiger aus der Literatur bekannter Fälle diskutiert werden. OEHME (1967) meint, daß das gesunde menschliche Neugeborene durchaus in der Lage sei, eindringende

homologe Lymphozyten zu zerstören, da er bei den Lymphozyten neugeborener Kinder in vitro eine starke immunologische Reaktionsfähigkeit beobachten konnte.

FOWLER und Mitarbeiter (1960) beobachteten bei 6 reifgeborenen Kindern, die wegen eines Ikterus nach der Geburt Transfusionen von Frischblut erhalten hatten, daß Hauttransplantate der Blutspender etwas länger überlebten als Transplantate anderer Spender. Es erfolgt also nach Injektion homologer Lymphozyten beim Neugeborenen eine geringe Toleranzinduktion.

COHEN und ZUELZER konnten bei einem 6 Wochen alten weiblichen Säugling, der vier intraperitoneale Transfusionen, - beginnend in der 22. Schwangerschaftswoche (Gewicht etwa 450 - 500 g) - von einem männlichen Spender in utero erhalten hatte, bis zu 8% XY chromosomale Zellen im peripheren Blut und im Knochenmark nachweisen. Im Alter von 11 Monaten waren diese Zellen abgestoßen. Das Kind war in der ersten Zeit anämisch und nahm nur langsam an Gewicht zu, später gedieh es sehr gut. Hier lag vielleicht eine leichte Form der Runt Disease vor.

HATHAWAY und Mitarbeiter berichteten 1966 über die Krankheit eines neugeborenen Kindes nach einer Austauschtransfusion. Sie führten die Erscheinung auf eine G.v.H. Reaktion zurück, wobei die Überlagerung mit einer Thymusdysplasie nicht ausgeschlossen werden kann. Der Krankheitsverlauf sei zum

Vergleich mit meinen Untersuchungen kurz beschrieben : Geburtsgewicht des Kindes 1.400 g. Nach der Geburt 2 Austauschtransfusionen mit insgesamt 700 ml Frischblut. Im Alter von 3 Monaten plötzliche Erkrankung mit Fieber, morbilliformem Exanthem, Husten. Leber und Milz nicht tastbar. Hb 8,3 g%, Leukozyten 1.400 pro mm^3 , davon 99% Lymphozyten. Schnelle Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Diarrhoe, Oedeme, Kachexie. Nach Behandlung mit Hydrocortison und Antibiotica fallen die Leukozytenwerte auf 100 pro mm^3 . Die Leber ist 2 cm unter dem Rippenbogen zu tasten, es besteht eine Hypogammaglobulinämie. Knochenmark : Einige große Histiozyten, wenig Lymphozyten. Ein extirpierter Lymphknoten zeigt normale Struktur bei fehlenden Lymphozyten. Das Kind erhält nochmals Bluttransfusionen und eine Knochenmarktransfusion des ursprünglichen Blutspenders. Daraufhin E. coli Sepsis, Exitus im Alter von 3 1/2 Monaten. Bei der Autopsie findet sich ein kleiner Thymus mit wenig kleinen Lymphozyten, die Zahl der Hassall'schen Körperchen ist herabgesetzt. - Ein morbilliformes Exanthem und Husten werden bei der Wasting-Disease des Tieres beobachtet (vgl. S. 9) ebenso stimmt die Inkubationszeit von 3 Monaten hiermit überein. Eine akute Runt Disease tritt meist schon ein bis zwei Wochen nach der Fremdzellapplikation auf. Beobachtungen von zwei weiteren Kindern, die von der gleichen Autorengruppe beschrieben wurden (HATHAWAY et al. 1965) sind ähnlich.

NAIMAN und Mitarbeiter (1967) schildern folgenden Fall :
Das Kind erhält drei intraperitoneale Bluttransfusionen als Foet, zwischen der 27. und 31. Schwangerschaftswoche. (Gewicht zwischen 1.000 g und 1.600 g). Nach der Geburt in der 33. Woche (Gewicht etwa 1.800 g) erhält das Kind nochmals 6 Austauschtransfusionen. Nach anfänglich gutem Gedeihen erkrankt es plötzlich im Alter von 8 Wochen mit Diarrhoe, Ikterus, Hepatomegalie. Blutbild : Panzytopenie mit Fehlen der Retikulo- und Granulozyten. Knochenmark : Histiozyten, die Reste von phagozytierten Lymphozyten aufweisen, unreife Monozyten. In der Folgezeit zeigt das Kind keine Gewichtszunahme. Im Alter von 12 Wochen stirbt es an einer Pneumonie. Ein Chimaerismus mit Spenderlymphozyten kann nachgewiesen werden durch die unterschiedlichen Y Chromosomen zwischen Spender und Empfänger. Durch den Nachweis von Gammaglobulinen in der Immuno-Elektrophorese wird eine klassische Thymusaplasie ausgeschlossen. - Immerhin könnte auch hier eine primäre Thymusdysplasie vorgelegen haben.

Nach meinen Beobachtungen an Frühgeborenen mit Geburtsgewichten von 1.000 g aufwärts, die Austauschtransfusionen und an zwei Kindern, die bei geschätzten Gewichten von 1.500 g - 1.700 g in utero intraperitoneale Bluttransfusionen erhalten hatten und keinerlei Anhaltspunkte für eine chronische oder akute Runt Disease aufwiesen, möchte ich annehmen, daß beim neugeborenen Menschen und beim Foeten in den letzten Schwangerschaftswochen nach dem Eindringen genetisch differenter Lymphozyten G.v.H. Reaktionen gewöhnlich nicht zustande

kommen. In dem gleichen Sinne ist der von COHEN und ZUELZER beschriebene Fall zu werten. Mit der Möglichkeit der Induktion einer befristeten Transplantationstoleranz muß entsprechend den Ergebnissen von FOWLER und Mitarbeitern aber in der gleichen Entwicklungsperiode gerechnet werden. Kinder, die primäre Thymusdysplasien aufweisen, sind wahrscheinlich für eine G.v.H. Reaktion wesentlich anfälliger, da ihre immunologische Abwehrkraft geschwächt ist und die Fremdzellen sich ungestört ansiedeln können.

Im Einzelfall mag auch eine besonders ungünstige genetische Konstellation - etwa wenn die Transplantationsantigene des Wirtes wesentlich stärker ausgeprägt sind als die des Spenders - das Entstehen einer Runt Disease begünstigen. Letzteres sind allerdings nur Vermutungen, da sichere Einzelheiten über die Transplantationsantigene des Menschen zur Zeit nicht bekannt sind.

Ergänzend sei noch erwähnt, daß nach den Veröffentlichungen von NAIMAN und Mitarbeitern versucht wurde, für intraperitoneale Transfusionen an Foeten gewaschene Erythrozyten Konzentrate zu benutzen. Bei zweien der fünf so transfundierten Kinder entwickelten sich jedoch schwere hämorrhagische Diathesen (SCHWARTZ), sodaß auch dieser Ausweg mit einem großen Risiko behaftet scheint.

Frau Professor Dr. Leonore B a l l o w i t z
danke ich für die Überlassung des Thema's und das
meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor
Dr. F r e u d e n b e r g für die Beratung
bei der statistischen Auswertung.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

=====

- 1) ANDRÉ, J.A., SCHWARTZ, R.S., MITIUS, W.J. and W. DAMASHEK
The morphologic responses of the lymphoid system
to homograft. Blood 19:313 und 334 (1962).
- 2) BAHNER, H. and H. DERSJANT: Sex difference for immun
depression and runting in neonatally thymektomized
mice. Nature 209:815 (1966).
- 3) BALLOWITZ, L.: Austauschtransfusionen und Runt Disease,
Pädiatr. und Pädol. 1/4:329 (1965).
- 4) BEKKUM, D.W. van, and M.J. de VRIES: Antihost reactivity and
tolerance of the graft in relation to secondary
disease in radiation chimeras, Ann. N.Y. Acad.
Sci. 99:550 (1962).
- 5) BILLINGHAM, R.E., LAMPKIN, G.H., MEDAWAR, P.B. and H.L.
WILLIAMS: Tolerance to homografts, twin diagnosis
and the freemartin condition in cattle. Heredity
6:201 (1952).
- 6) BILLINGHAM, R.E., BRENT, L. and P.B. MEDAWAR: Actively
acquired tolerance of foreign cells.
Nature 172:603 (1953).
- 7) BILLINGHAM, R.E., BRENT, L. and P.B. MEDAWAR: The antigenic
stimulus in transplantation immunity.
Nature 178:514 (1956).
- 8) BILLINGHAM, R.E. and L. BRENT: A simple method for inducing
tolerance to skin homografts in mice.
Transpl. Bull. 4:67 (1957).
- 9) BILLINGHAM, R.E.: Studies on the reaction of injected homologous
lymphoid tissue cells against the host. Ann. N.Y.
Acad. Sci. 73:782 (1958)

- 10) BILLINGHAM, R.E., BROWN, J.G., DEFENDI, V., SILVERS, W.K.
and D. STEINMÜLLER: Quantitative studies on
the induction of tolerance of homologous tissues
and on runt disease in the rat. Ann. N.Y. Acad.
Sci. 87:457 (1960).
- 11) BILLINGHAM, R.E. and W.K. SILVERS: Quantitative studies on
the ability of cells of different origin to
induce tolerance of skin homografts and to cause
runt disease in neonatal mice. J. Exptl. Zool.
146:113 (1961).
- 12) BILLINGHAM, R.E., DEFENDI, V., SILVERS, W.K. and D. STEINMÜLLER:
Quantitative studies on the induction of tolerance
of skin homografts and on runt disease in neonatal
rats. J. Nat. Cancer Institute 28:365 (1962).
- 13) BILLINGHAM, R.E.: Transplantation immunity and the maternal
fetal relation, New Engl. J. of Med. 270:667 u.
720 (1964).
- 14) BRENT, L.: Transplantationsimmunität als potentielles Gravi-
ditätsphänomen, Mnschr. Kinderheilk. 115:139 (1967).
- 15) COHEN, F. and W.W. ZUELZER: Temporary persistence of
replicating donor cells after intrauterine
transfusions. J. Pediatr. 67:937 (1965).
- 16) COHEN, H.W., THORBECKE, G.J., HOCHWALD, G.M. and E.B. JACOBSON:
Induction of graft versus host reaction in newborn
mice by injection of newborn or adult homologous
thymus cells, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
114:242 (1963).
- 17) COOPER, M.D. and J. LUSHER: Immunologic tolerance of ABO
incompatible erythrocytes in human neonates.
J. of Pediatr. 65:831 (1964).
- 18) DALMASSO, A.P., MARTINEZ, C. and R.A. GOOD: Failure of spleen
cells from thymectomized mice to induce graft
versus host reactions. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
110:205 (1962).

- 19) DELPHINE, M.V. and J.E. PARROT: Studies on the fatal wasting syndrom of mice thymectomized at birth. Aus Good Gabrielsen: The Thymus in Immunbiology (s.u.) S. 523.
- 20) DESAI, R.G. and W.P. CREGER: Maternofetal passage of leucocytes and patelets in man. Blood 21:665 (1963).
- 21) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 6. Aufl. 1960. Herausgeber J.R. Geigy A.G. Basel (Schweiz): Synopsis des Blutes S. 516 und biologisch-medizinische Normalmaße S.578.
- 22) FANCONI, G. und A. WALLGREN: Lehrbuch der Pädiatrie. 8. Aufl. (1967) Verlag: Schwabe u. Co., Basel. Körperliche Entwicklgl. der Frühgeborenen S. 316.
- 23) FOWLER, R., SCHUBERT, W.K. and C.D. WEST: Aquired partial tolerance to homologous skin grafts in human infant at birth. Ann. N.Y. Acad. Sci. 87:403 (1960).
- 24) FOWLER, R.: Current trends in homotransplantation research in relation to pediatrics. J. of Pediatr. 60:917 (1962).
- 25) GITLIN, D. and J.M. CRAIG: The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. I. Thymic alymphoplasia and lymphocytic hypoplasia and their relations to infection. Pediatr. 32:517 (1963).
- 26) GITLIN, D., ROSEN, F.S. and Ch. A. JANEWAR: The thymus and other lymphoid tissues in congenital agammaglobulinemia. II. Delayed hypersensitivity and homograft survival in a child with thymic alymphoplasia. Pediatr. 33:711 (1964).
- 27) GOOD, R.A. and A.Z. GABRIELSEN eds.: The thymus in immunbiology. Structure, Function and Role of Disease. Harper and Row Publishers (1964). New York, Evanston, London.

- 28) GORER, P.A. (1956): Advan. Cancer Res. 4:149
(zitiert aus Stetson)
- 29) GORER, P.A.: Some recent data on the H-2 system of mice.
Biol. Probl. Graft. S. 25 (1959). Les Congrès
et Colloques de l'Université de Liège Vol. 12
- 30) GORER, P.A.: The histokompatibility system. Adv. Immunology
Vol. 1, S. 345 (1961). Taliaferro W.H. and
J.A. Humphrey eds., Academic Press New York and
London.
- 31) GOWANS, J.L., GESSNER, B.L. and D.D. Mc GREGOR: The
immunological activity of lymphocytes. Ciba
Foundation Study Group No.10. Biological
activity of the leukocyte. Wolstenhome, G.B.W.
and M. O'Connor, eds. (1961). Churchill Ltd. London.
- 32) GREEN, I., INKELAS, M. and L.B. ALLEN: Hodgkins disease:
Maternal - to - foetal lymphocyte chimaera?
Lancet 1:30 (1960).
- 33) GÜNTHER, O.: Die thymoiden Organe des Immunitätssystems.
Deutsche Med. Wochenschr. 2:815 (1966).
- 34) HAŠEK, M., LENGEROVA, A. and T. HRAHA: Graft versus host
reactions. Advances in Immunology I. W.H.
Taliaferro and J.H. Humphrey eds. Academic Press,
New York and London (1961) S. 1.
- 35) HATHAWAY, W.E., GITHENS, J.H., BLACKBURN, W.R., FULGINITI, V.
and C.H. KEMPE: Aplastic anemia, hystiocytosis
and erythrodermia in immunologically-deficient
children - probable human runt disease. New England
J. Med. 273:953 (1965).
- 36) HATHAWAY, W.E., BRANGLE, R.W., NELSON, Th.L. and I.E.
ROECKEL: Aplastic anemia and alymphocytosis in
an infant with hypogammaglobulinemia: Graft versus
host reaction? J. of Pediatr. 68:713 (1966).
- 37) HEIMENDINGER, J.: Neue Standartmasse für Kinder, Helv. Paed.
Acta 13:471 (1958).

- 38) HEIMENDINGER, J.: Die Ergebnisse von Körpermessungen an 5000 Baseler Kindern von 2- 18 Jahren. Helv. Paed. Acta Suppl. XIII ad Vol. 19, Fasc. 5 (1964).
- 39) HITZIG, W.H. und H. WILLI: Hereditäre lymphoplasmocytäre Dysgenese (Alymphocytose mit Agammaglobulinämie), Schweiz. Med. Wochenschr. 91:1625 (1961).
- 40) HOWARD, J.G. and D. MICHIE: Induction of transplantation immunity in the newborn mouse, Transplantation. Bull. 29:1 (1962).
- 41) KADOWAKI, J.I., ZUELZER, W.W., BROUGH, A.J., THOMPSON, R.I., WOOLLEY, P.V. and D. GRUBER: XX/XY Lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrom with thymic alymphoplasia. Lancet Dec. 4:1152 (1965).
- 42) KIRBY, D.R.S., BILLINGTON, W.D., BRADBURY, S. and J.D. GOLDSTEIN: Antigen barrier of the mouse placenta. Nature (London) 204:548 (1964).
- 43) KLEIHAUER, E., HÖTZEL, U. und K. BETHKE: Die maternofetale Transfusion. Mschr. f. Kinderhk. Bd. 115:145 (1967).
- 44) LANMAN, J.T.: Transplantation immunity in mammalian pregnancy; mechanism of fetal protection against immunologic rejection. J. of Pediatr. 66:525 (1965).
- 45) LEVIN, R.H., WHANG, J., TJIO, J.H., CARBONE, P.P.: Persistent mitosis of transfused homologous leukocytes in children receiving antileukemic therapy. Science 142:1305 (1963).
- 46) LILEY, A.W.: Foetal transfusion in haemolytic disease. Brit. Med. J. 2:1107 (1963).
- 47) MEDAWAR, P.B.: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. J. Anat. 78:176 (1944).

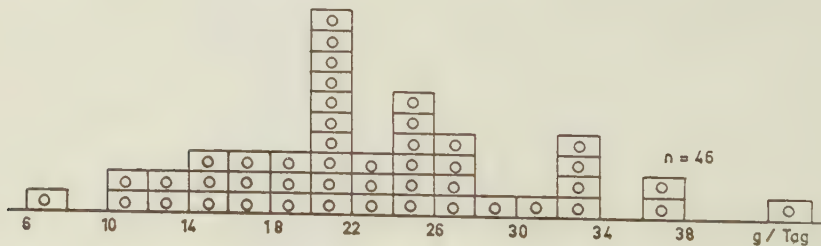
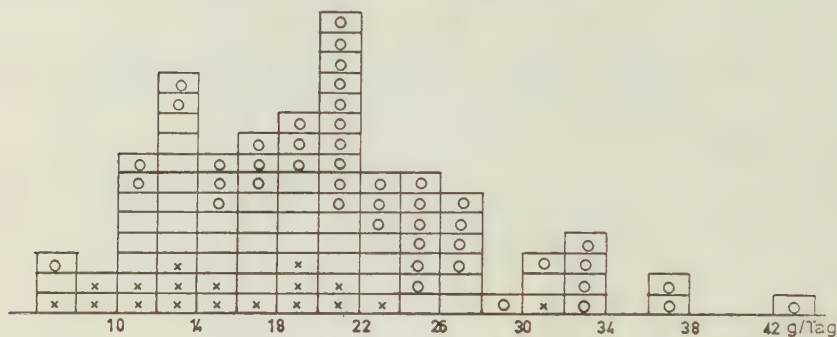
- 48) MEDAWAR, P.B.: Iso Antigens. Biol. Probl. Graft: S 6 (1959).
Les Congrès et Colloques de l'Université de Liège.
Vol. 12.
- 49) MEDAWAR, P.B.: Introduction: The definition of the
immunologically competent cell. Aus Ciba Foundation:
Study Group No. 16. The immunologically competent
cell, G.E.W. Wolstenholme and Julie Knight eds. J.
u. A. Churchill Ltd. London (1963).
- 50) MEDAWAR, P.B. (Chairman): Biological problems of grafting.
A symposium. Les Congrès et Colloques de l'Université
de Liège (Belgium) Vol. 12 (1959).
- 51) MIESCHER, P. und K.O. VORLAENDER: Immunpathologie in Klinik
und Forschung. Georg Thieme Verlag 1961. Organ
Homotransplantation, experimentelle Grundlagen und
klinische Anwendung (Allgöwer, M. und L. Hulliger)
S. 641.
- 52) MILLER, J.F.A.P. und P. DUKOR: Die Biologie des Thymus nach
dem heutigen Stand der Forschung. Akad. Verlagsges.
Frankfurt/M. (1964).
- 53) MILLER, M.E.: Thymic dysplasia I. Graft versus host reaction
following bone marrow transfusion. J. of Pediatr.
70:730 (1967).
- 54) MITCHISON, N.A.: Passive transfer of transplantation immunity.
Nature 171:267 (1953).
- 55) NAIMAN, J.L., PUNNET, H.H., DESTINE, M.L., LISCHNER, H.W.
and J.B. AREY: Graft versus host reaction (GVH)
following intrauterine transfusion for
erythroblastosis fetalis. Ped. Research 1:317 (1967).
- 56) NAJARIAN, J.S. and J.D. FELDMAN: The function of the sensitised
lymphocyte in homograft reaction. Ann. N.Y. Acad.
Sci. 99:470 (1962).
- 57) NISBET, N.W. and B.F. HESLOP: Runt disease. Brit Med. J.
1:129 und 206 (1962).

- 58) OLINER, H., SCHWARTZ, R. and W. DAMASHEK: Studies in experimental autoimmune disorders. Clinical and laboratory features of autoimmunisation (runt disease) in mouse. Blood 17:20 (1961).
- 59) OEHME, J.: Das Schicksal der transplacental übergetretenen mütterlichen Lymphocyten im Organismus des Kindes. Mnschr. Kinderhk. 115:148 (1967).
- 60) OEHME, J.: Fremdzellensensibilisierung als Folge maternofetaler Transfusionen. Mnschr. Kinderhk. 113:169 (1965).
- 61) PAYNE, L.N. and W.P. JAFFE: Graft against host reaction produced in chick embryos with blood from heterologous avian donors. Transplantation Bull. 30:20 (1962).
- 62) PORTER, K.A.: Runt disease and tolerance in rabbits. Nature 185:789 (1960).
- 63) RUSSELL, P.S.: The weight gain assay for runt disease in mice. Ann. N.Y. Acad. Sci. 87:445 (1960).
- 64) SCHUHMACHER, H.: Rötelembryopathie und Immuntoleranz. Deutsche Med. Wochenschr. 90:1305 (1965).
- 65) SCHWARTZ, R.H.: Washed cells in intrauterine infusions. Lancet I: 1103 (1967).
- 66) SEIFFERT, K.E. und R. GEISSENDÖRFER eds.: Transplantation von Organen und Geweben. Internationales Symposium in Bad Homburg. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966).
- 67) SHERMAN, J.D., ADNER, M.M. and W. DAMASHEK: Effect of thymectomy on the golden hamster I. Wasting disease. Blood 22:252 (1963).
- 68) SHERMAN, J.D. and W. DAMASHEK: Wasting Disease following thymectomy in the hamster. Nature London 197:469 (1963).
- 69) SIMONS, R.L. and P.S. RUSSELL: Antigenicity of mouse trophoblast. Ann. N.Y. Acad. Sci. 99:717 (1962).

- 70) SIMONSEN, M. and E. JENSEN: The graft versus host assay in transplantation chimaeras. Biol. Probl. Graft. S. 214 (1959). Les Congrès et Colloques de l'Université de Liège Vol. 12.
- 71) SIMONSEN, M. (1957): The impact on the developing embryo and newborn animal of adult homologous cells. Acta Path. Microb. Scand. 40:480. Zitiert aus Simonsen 1962.
- 72) SIMONSEN, M.: Graft versus host reactions. Their natural history and applicability as tools of research. Progr. Allergy 6:349 (1962).
- 73) SINCOVICS, J.G., HOWE, C.D. and C.C. SHULLENBERGER: Lymphocytic activities in runt (homologous) disease and leucemia. Oncologia 18:1 (1964).
- 74) SNELL, G.D.: The terminology of tissue transplantation. Transplantation 2:655 (1964).
- 75) SORKIN, E.: Cytophilic Antibody. Aus Ciba Foundation Study Group No. 16 (1963). The immunologically competent cell. Wolstenholme, G.E.W. and M. O'Connor eds. Churchill Ltd. London.
- 76) STETSON, Ch.A.: A role of humoral antibody in the homograft rejection. Advances in Immunology 3:97 (1963).
- 77) STUART, H.C. and STEVENSON (Boston): Normalmasse des Wachstumsalters. DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftl. Tabellen S. 583 (1960) (s.o.).
- 78) STUART, H.C. and STEVENSON: in Nelson W.E. (Hrsg.), Mitchell-Nelson, Textbook of Pediatrics, 5. Aufl. Philadelphia (1950) S. 59.
- 79) TRENTIN, J.J.: Tolerance and homologous disease in irradiated mice protected with homologous bone marrow. Ann. N.Y. Acad. Sci. 73:799 (1958).

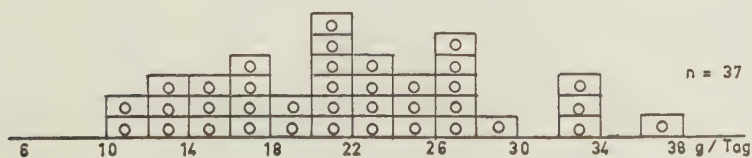
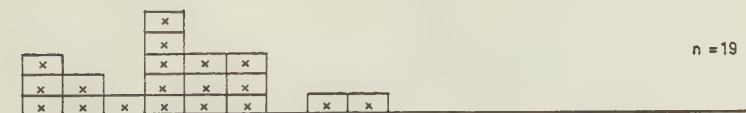
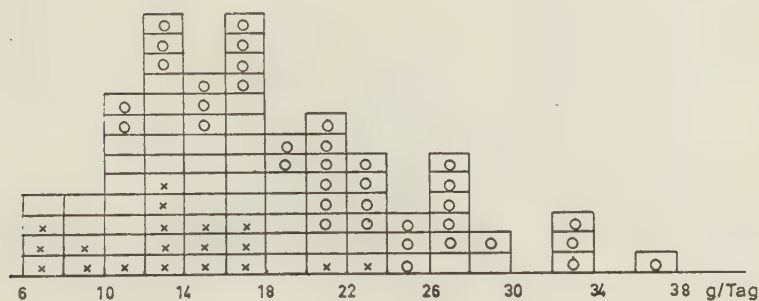
- 80) TRENTIN, J.J.: Homologous disease in unirradiated F₁ hybrid mice receiving parental lymphoid tissue. Biol. Probl. Graft. S. 207 (1959). Les Congrès et Colloques de l'Université de Liège, Vol. 12.
- 81) ZIMMER, F. and J. PARKS: Die Schwangerschaft als immunolog. Problem. Fortschr. Med. 85 Jg. Nr. 22 S. 973 und Nr. 23 S. 1013 (1967).
- 82) ZÜHLKE, V. and E.D. LÜBS: Transplantationsimmunität und Transplantationstoleranz in Bezug auf normale Gewebe und Organe. Ergebn. d. Inn. Med. und Kinderhk. 24:39 (1966).

Abb. 1a. Gewichtszunahme je Tag bei 98 Frühgeborenen mit Austausch-
transfusionen in den ersten 25 Lebenstagen.



x Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1600 g
 1601 - 2000 g
 2001 - 2500 g

Abb. 1b. Gewichtszunahme je Tag bei 89 Frühgeborenen ohne Austausch-
transfusionen in den ersten 25 Lebenstagen.



x	Kinder mit einem Geburtsgewicht von	1000 - 1600 g
		1601 - 2000 g
o		2001 - 2500 g

Abb. 2a. Gewichtszunahme je Tag bei 57 Frühgeborenen mit Austausch -
transfusionen in den ersten 50 Lebenstagen.

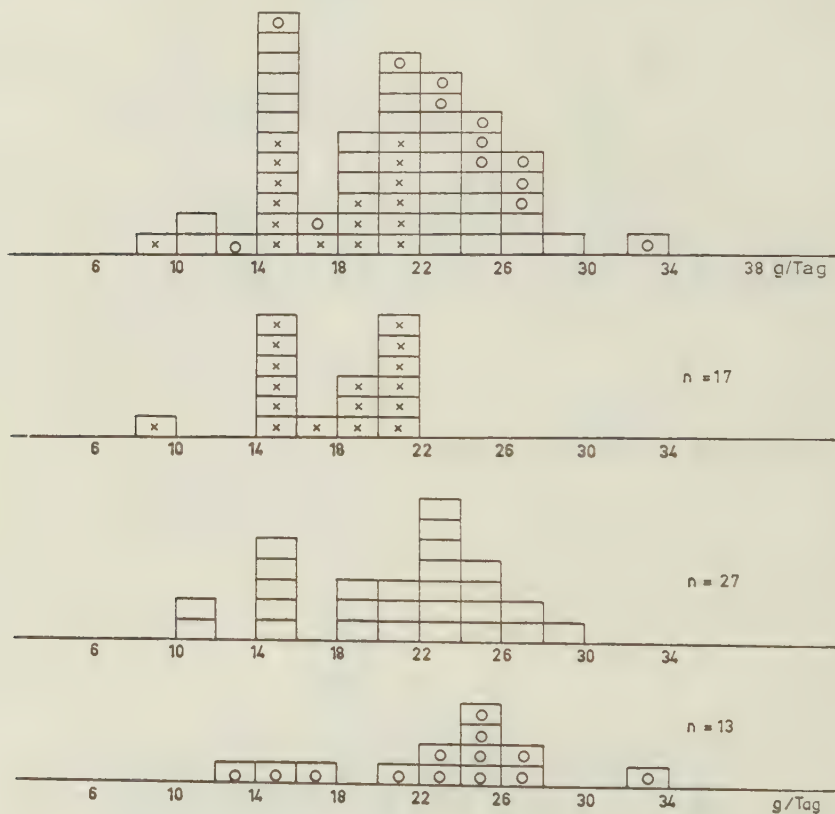
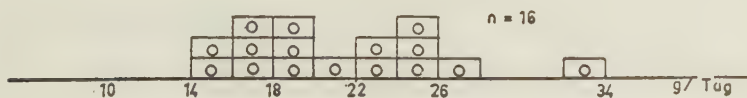
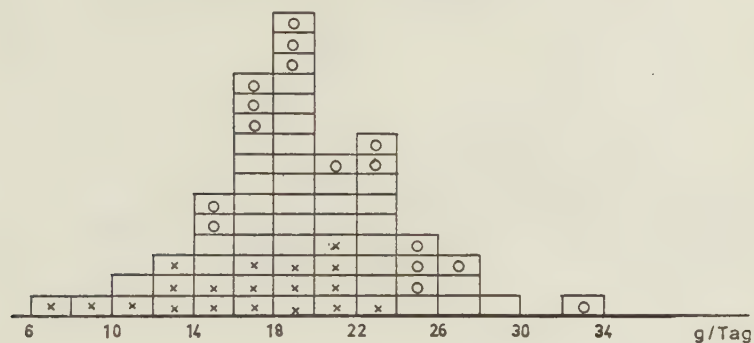
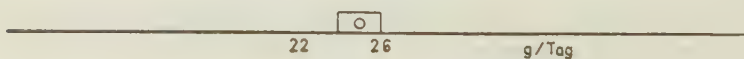
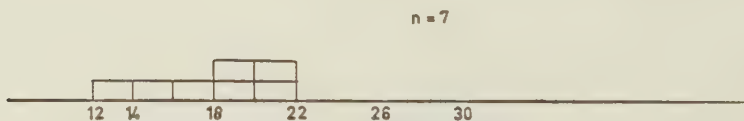
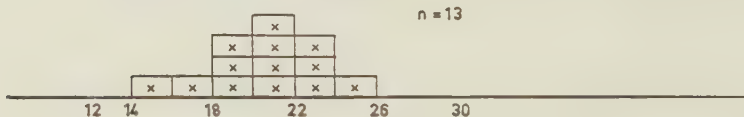
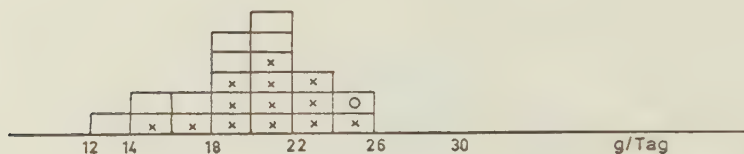


Abb. 2b. Gewichtszunahme je Tag bei 66 Frühgeborenen ohne Austauschtransfusionen in den ersten 50 Lebenstagen.



x Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1600 g
□ 1601 - 2000 g
○ 2001 - 2500 g

Abb. 3 a. Gewichtszunahme je Tag bei 21 Frühgeborenen mit Austausch -
transfusionen in den ersten 75 Lebenstagen.

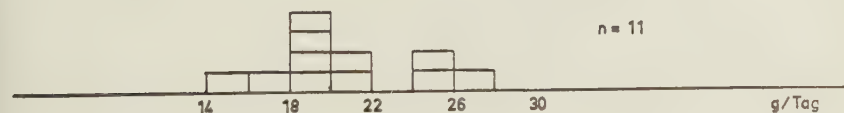
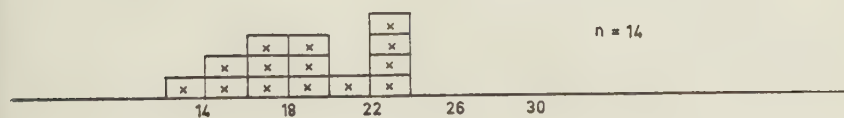
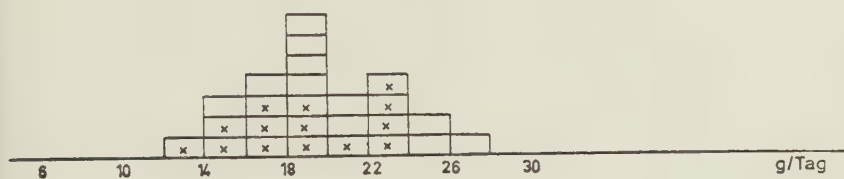


⊗ Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1600 g

□ 1601 - 2000 g

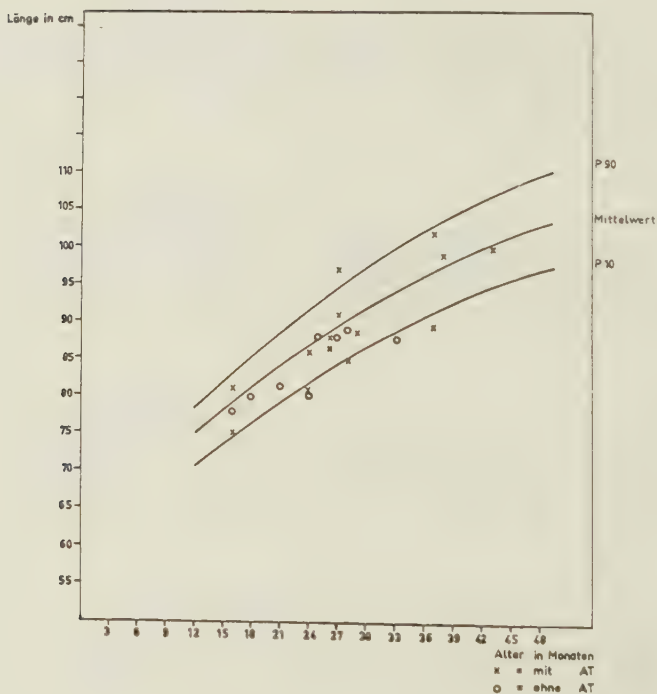
⊙ 2001 - 2500 g

Abb. 3b. Gewichtszunahme je Tag bei 25 Frühgeborenen ohne Austausch-
transfusionen in den ersten 75 Lebenstagen.



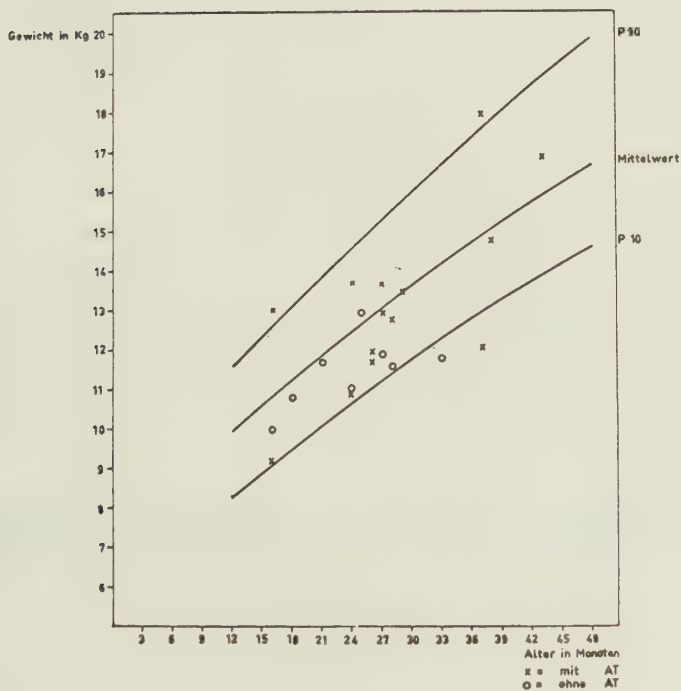
x Kinder mit einem Geburtsgewicht von 1000 - 1600 g
 1601 - 2000 g

Abb. 4 a.* Grosse von 14 Frühgeborenen (Geburtsgewicht 1000-1600 g) nach Austauschtransfusionen und von 8 Kontrollkindern. Percentilen der Sollwerte für Reifgeborene modifiziert nach H.C. Stuart.



* Abb. aus Veröffentlichung von L. Bailowitz

Abb. 4b.* Gewicht von 14 Frühgeborenen (Geb.Gewicht von 1000-1600 g) nach Austauschtransfusion und von 8 Kontrollkindern. Percentilen der Sollwerte für Reifgeborene modifiziert nach H.C. Stuart et al.



*Abb aus Veröffentlich. von L. Ballowitz.

Abb.5a. Grösse von 19 männl. Frühgeborenen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die nach der Geburt eine ^{*}Austauschtransfusion bekommen hatten, und von 25 Kontrollkindern. Percentilen der Sollwerte für Reifgeborene.

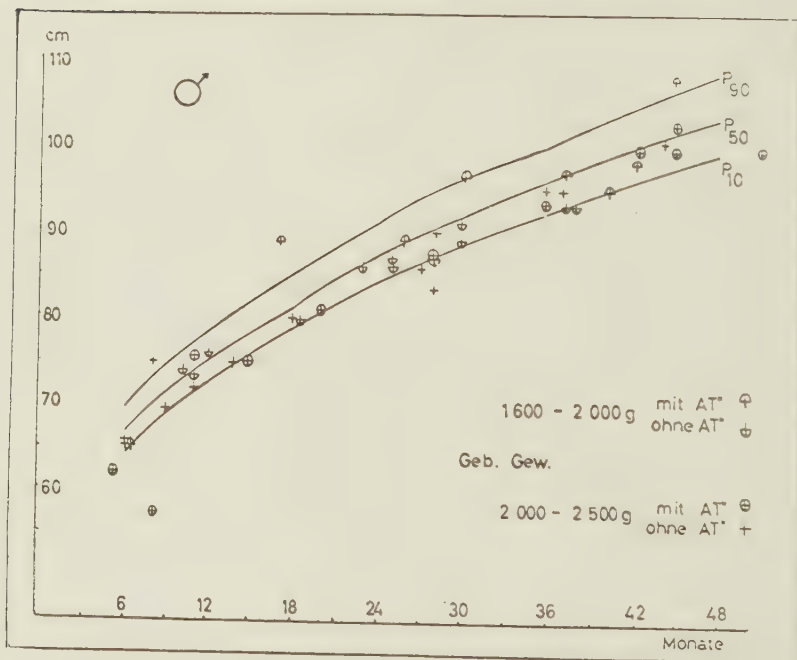


Abb.5b. Grösse von 30 weibl. Frühgeborenen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die nach der Geburt eine Austauschtransfusion bekommen hatten, und von 12 Kontrollkindern. Percentilen der Soliwerte für Reifgeborene.

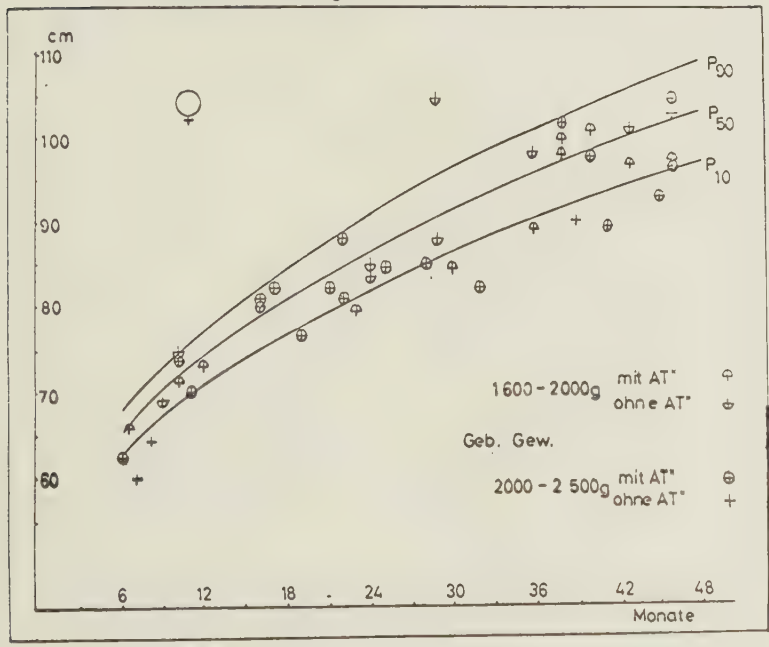


Abb. 6a. Gewicht von 19 männl. Frühgeborenen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die nach der Geburt eine *Austauschtransfusion bekommen hatten, und von 25 Kontrollkindern. Percentilen der Sollwerte für Reifgeborene.

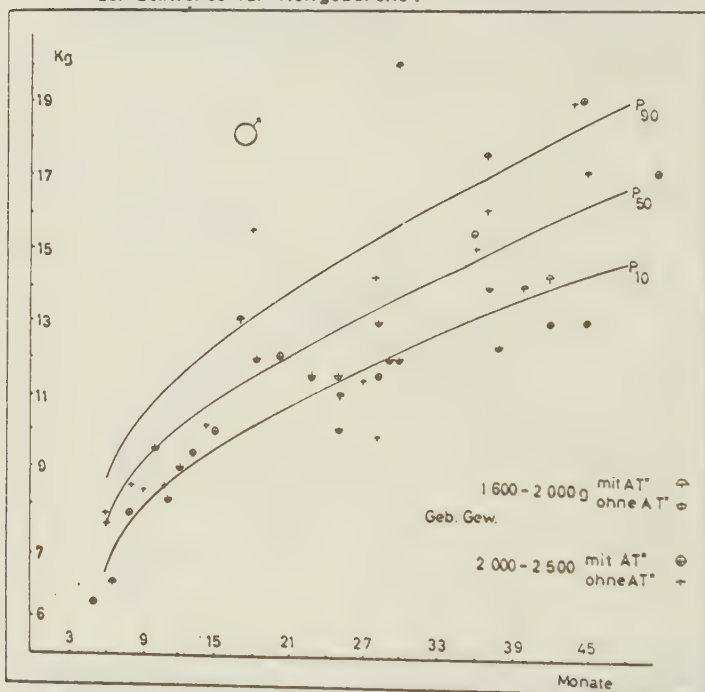


Abb. 6b. Gewicht von 30 weibl. Frühgeborenen im Alter von 6 Monaten bis 4 Jahren, die nach der Geburt eine ^xAustauschtransfusion bekommen hatten, und von 12 Kontrollkindern. Percentilen der Sollwerte für Reifgeborene.

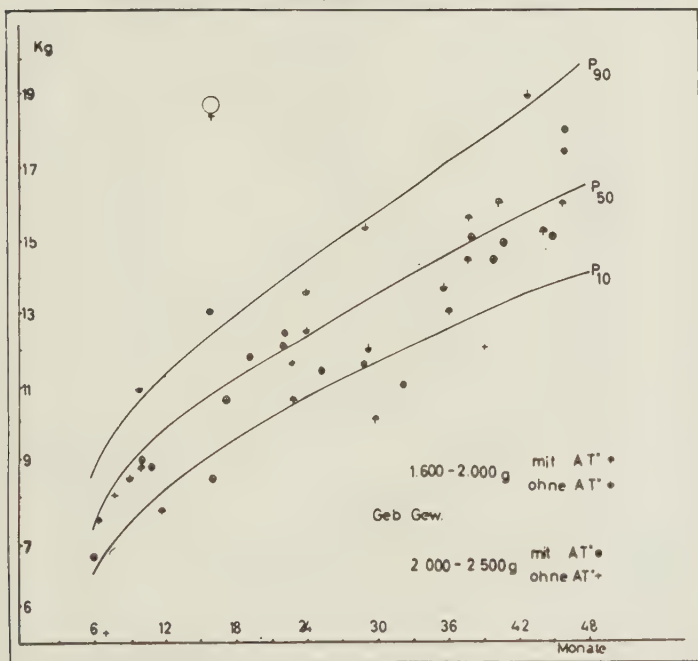


Abb. 7a. Hämoglobinwerte bei 15 Frühgeborenen (Geburtsgew. 1000–1600 g)
nach Austauschtransfusion und 18 Werte von Kontrollkindern

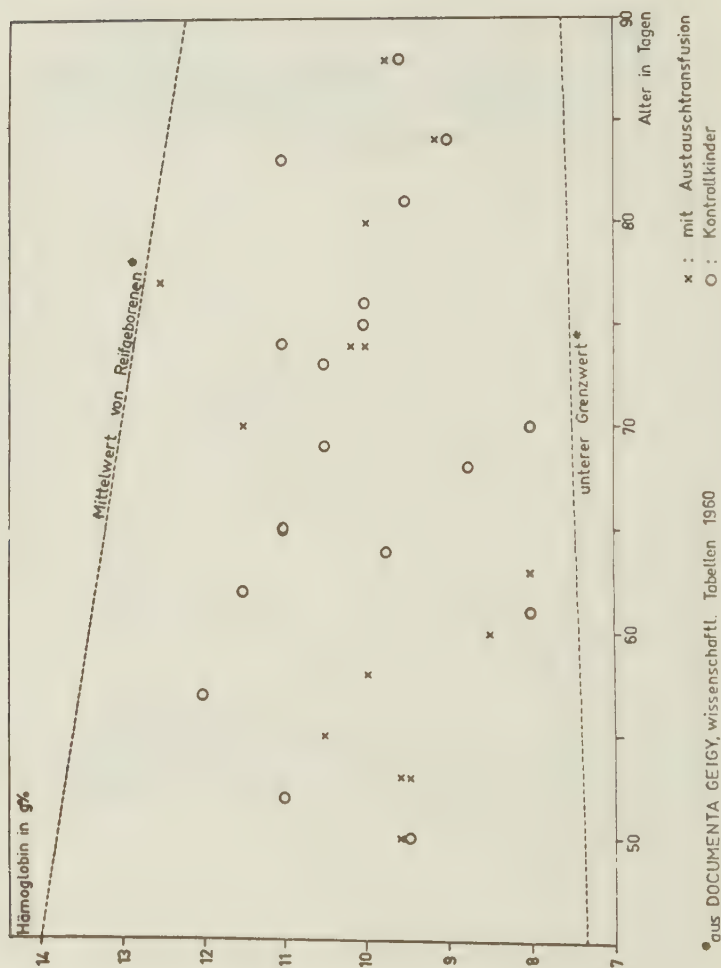
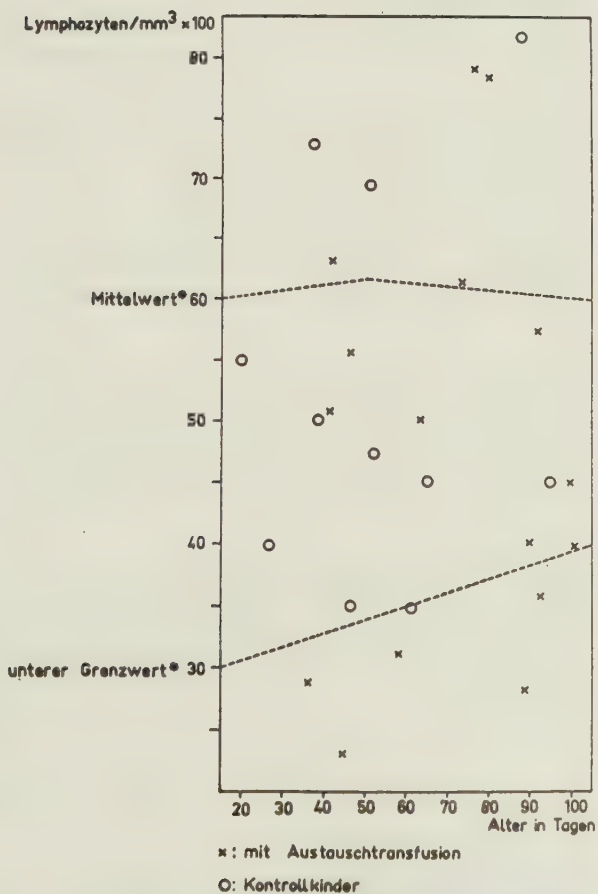
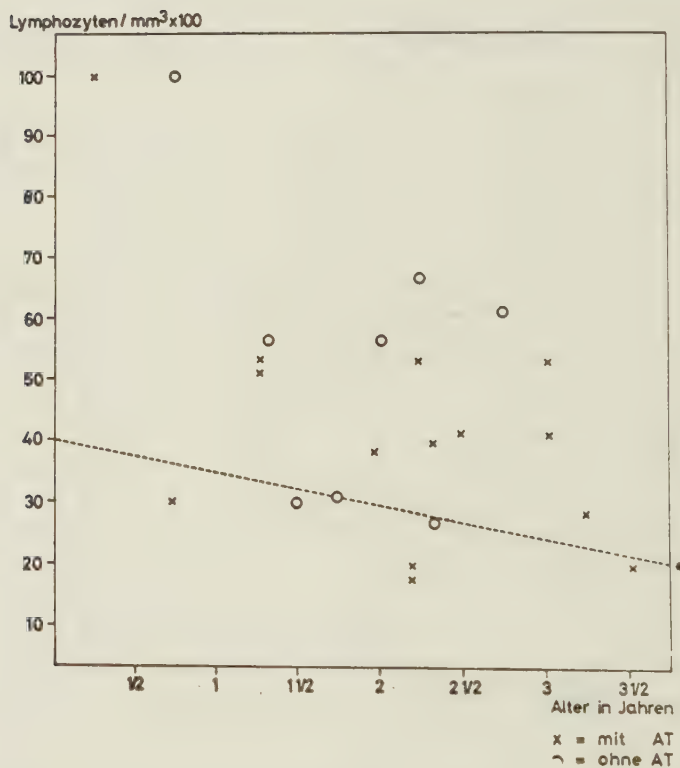


Abb. 7b 15 Lymphozytenwerte von Frühgeborenen (Geburtsgew. 1000–1600g) nach Austauschtransfusionen und 11 Werte von Kontrollkindern



*Mittelw. und unterer Grenzw. von Reifgeborenen, aus DOCUMENTA GEIGY, wissenschaftl. Tabellen 1960

Abb. 8. Lymphozytenwerte von 14 Kindern (Geburtsgew. 1000-1600 g) nach Austauschtransfusion im Alter von 3 Monaten bis 3 1/2 Jahren und von 8 Kontrollkindern.



*unterer Grenzwert für Reifgeborene
aus DOCUMENTA GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen (1960)

Lebenslauf

Am 11. Mai 1940 wurde ich in Olten/Schweiz geboren als Tochter der Alice Gentner, geb. Pfähler, und des Wolfgang Gentner.

1946 wurde ich in Zürich/Schweiz eingeschult, ab 1947 bis 1950 ging ich zur Volksschule in Freiburg/Breisgau. Von 1950 bis 1959 ging ich in ein naturwissenschaftlich ausgerichtetes Gymnasium, im Jahre 1959 legte ich am Goethe Gymnasium in Freiburg die Reifeprüfung ab.

Anschließend immatrikulierte ich mich ab SS 1959 an der juristischen Fakultät der Universität Freiburg. Nach drei Semestern Studiums gewann ich die Überzeugung, daß das Studium der Medizin mehr meinen Interessen entgegenkomme. Ab WS 1960/61 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, wo ich nach dem SS 1961 das Vorphysikum und nach dem WS 1962/63 das Physikum ablegte.

Ab WS 1963/64 setzte ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin fort, dort begann ich im Sommer 1964 die Dissertationsarbeit an der Universitäts-Kinderklinik. Nach dem WS 1965/66 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Am 1.5.1967 trat ich eine Stelle als Medizinalassistentin an den Städt. Krankenanstalten Mannheim an, wo ich zur Zeit noch arbeite. Daneben beendete ich meine Dissertationsarbeit.

Mannheim, den 4.9.1968

Dora Gentner

